· 论著 ·

髓过氧化物酶和心型脂肪酸结合蛋白在冠心病诊断中的应用

马芳芳 谢华斌

作者单位：361005 福建厦门，厦门大学附属心血管病医院检验科
通信作者：马芳芳，Email：mff060606@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1674-7151.2021.04.001

【摘要】 目的 观察血清髓过氧化物酶（MPO）和心型脂肪酸结合蛋白（H-FABP）在冠心病患者中的表达，探讨其在临床诊断中的应用。**方法** 以 2020 年 9 月—2021 年 1 月在厦门大学附属心血管病医院院就诊的 66 例冠心病患者作为研究对象，另外选择 60 名同期健康体检者作为健康对照组。比较各组血清 H-FABP 和 MPO 水平；采用受试者工作特征曲线（ROC）并计算 ROC 曲线下面积（AUC），评价各指标单独或联合检测对冠心病的诊断价值。**结果** 冠心病患者的血浆 H-FABP 和 MPO 水平均明显高于健康对照组〔H-FABP（μg/L）：22.11±6.46 比 8.07±7.16，MPO（μg/L）：28.47±9.41 比 9.00±6.75，均 $P<0.05$〕。血清 H-FABP 和 MPO 联合检测诊断冠心病的 AUC 为 0.978〔95% 可信区间（95%*CI*）为 0.956～1.000〕，高于 H-FABP 和 MPO 单独检测〔AUC 分别为 0.933（95%*CI* 为 0.882～0.983）和 0.953（95%*CI* 为 0.914～0.992）〕。**结论** 血清 H-FABP 和 MPO 水平升高在冠心病发病过程中起重要作用，且二者联合检测在冠心病的临床诊断中具有指导意义。

【关键词】 髓过氧化物酶； 心型脂肪酸结合蛋白； 冠心病

Application of serum myeloperoxidase and heart-type fatty acid binding protein in diagnosis of coronary heart disease

Ma Fangfang, Xie Huabin. Department of Clinical Laboratory, Xiamen Cardiovascular Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian, China
Corresponding author: Ma Fangfang, Email: mff060606@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the expression of serum myeloperoxidase (MPO) and heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) in patients with coronary heart disease (CHD) and its application in clinical diagnosis. **Methods** Totally 66 patients with CHD admitted to Xiamen Cardiovascular Hospital Affiliated to Xiamen University from September 2020 to January 2021 were selected as research objects, and 60 healthy physical examiners were enrolled into control group. Serum H-FABP and MPO levels in each group were compared. Receiver operater characteristic curve (ROC) was used and the area under ROC curve (AUC) was calculated to evaluate the diagnostic value of each index alone or in combination for CHD. **Results** Serum H-FABP and MPO levels in CHD patients were higher than those in control group [H-FABP (μg/L) : 22.11±6.46 vs. 8.07±7.16, MPO (μg/L): 28.47±9.41 vs. 9.00±6.75, both $P < 0.05$]. The AUC of serum H-FABP combined with MPO in the diagnosis of CHD was 0.978 [95% confidence interval (95%*CI*) was 0.956–1.000], which was higher than those of H-FABP and MPO alone [AUC was 0.933 (95%*CI* was 0.882–0.983) and 0.953 (95%*CI* was 0.914–0.992)]. **Conclusion** Increased H-FABP and MPO levels play important roles in pathogenesis of CHD, and combined detection of serum H-FABP and MPO has guiding significance in the clinical diagnosis of CHD.

【Key words】 Myeloperoxidase; Heart-type fatty acid binding protein; Coronary heart disease

冠心病是目前世界上发病率和病死率最高的心血管疾病之一，严重威胁人类健康[1]，因此对冠心病的早期诊断和治疗尤为重要。近年来，心脏生化标志物在冠心病诊断中的作用逐渐引起关注[2]。有临床研究评价了 C-反应蛋白（C-reaction protein，CRP）、黏附分子、细胞因子、白细胞介素等炎症标志物的临床应用价值[3]。目前，超敏 C-反应蛋白（high sensitive C-reactive protein，hs-CRP）以及心肌肌钙蛋白（cardiac troponin，cTn）是常用的血浆生化标志物，但它们的临床意义有局限性。hs-CRP 是一种重要的与心血管事件明显相关的炎症标志物，但在指导治疗决策方面，其价值尚未得到证实。cTn 是一种适用于心脏损伤晚期患者的检测指标，对临床心血管事件无预测作用[4-6]。髓过氧化物酶

(myeloperoxidase, MPO)主要存在于中性粒细胞和单核细胞中,它作为一种炎性因子,可导致冠状动脉(冠脉)粥样硬化病灶不稳定甚至破裂,从而引起冠心病,被认为是心血管不良事件发生的新预测因子。心型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein, H-FABP)是心脏细胞中含量最丰富的蛋白质,心肌特异性强,是反映心肌细胞损伤的标志物,在肺栓塞和脑卒中的诊断中有一定临床价值[7-8]。本研究检测冠心病患者血清 H-FABP 和 MPO 水平,评估其对冠心病的诊断价值,旨在探讨上述指标在冠心病诊断中的应用,现报告如下。

1　资料与方法

1.1　研究对象　选择 2020 年 9 月—2021 年 1 月因胸痛来本院就诊的 66 例患者作为冠心病组,另外选择同期 60 名健康体检者作为健康对照组。

1.1.1　纳入标准　① 依据症状出现、心电图变化、冠脉造影结果和心肌标志物水平升高等确诊为冠心病(包括稳定型心绞痛、不稳定性心绞痛和急性心肌梗死)的患者;② 冠脉造影检查显示至少一支主要血管狭窄程度≥50%[9]。

1.1.2　排除标准[10]　① 入院前 3 个月内接受过手术治疗;② 有肝肾功能损伤;③ 合并肿瘤;④ 存在全身感染性疾病;⑤ 存在自身免疫性疾病。

1.1.3　伦理学　本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理审批(审批号:202009),所有检测均获得过患者或家属的知情同意。

1.2　研究方法

1.2.1　仪器与试剂　CliPAH301 型荧光免疫分析仪、H-FABP 和 MPO 测定试剂盒均由厦门信德科创生物科技有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作。

1.2.2　标本采集和保存　采集所有受检者静脉血 2 ~ 5 mL,置于肝素锂抗凝管,以 3 000 r/min(离心半径为 8 cm)离心 10 min,取上清液进行检测,待检测标本于 -80 ℃保存。

1.2.3　检测指标　检测并比较两组受检者血浆 MPO 和 H-FABP 水平。

1.3　统计学方法　采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组间比较采用 t 检验,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(receiver operater characteristic curve, ROC)并计算 ROC 曲线下面积(area under ROC curve, AUC),评价各指标对冠心病的诊断价值,$P<0.05$ 为差异有统计学意义。其中 AUC<0.7 表明对冠心病的诊断准确度较低,0.7≤AUC<0.9 表明诊断准确度中等,AUC≥0.9 表明诊断准确度较高。

2　结果

2.1　一般资料　冠心病组与健康对照组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),有可比性。见表 1。

表 1　冠心病组和健康对照组的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x}\pm s$)
冠心病组	66	36	30	48 ~ 79	67.1 ± 10.1
健康对照组	60	34	26	50 ~ 78	63.2 ± 9.5
χ^2/t 值		0.57			1.92
P 值		0.81			0.16

2.2　两组 H-FABP 和 MPO 水平比较　冠心病患者血清 H-FABP 和 MPO 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。见表 2。

表 2　冠心病组和健康对照组血浆 H-FABP 和 MPO 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(例)	H-FABP(μg/L)	MPO(μg/L)
冠心病组	66	22.11 ± 6.46	28.47 ± 9.41
健康对照组	60	8.07 ± 7.16	9.00 ± 6.75
t 值		11.57	13.22
P 值		0.00	0.00

注:H-FABP 为心型脂肪酸结合蛋白,MPO 为髓过氧化物酶

2.3　血清 H-FABP 和 MPO 对冠心病的诊断价值　绘制 ROC 曲线评估 H-FABP 和 MPO 对冠心病的诊断价值,结果显示,H-FABP 的 AUC 为 0.933,95% 可信区间(95%*CI*)为 0.882 ~ 0.983;MPO 的 AUC 为 0.953,95%*CI* 为 0.914 ~ 0.992;血清 H-FABP 和 MPO 联合诊断冠心病的 AUC 为 0.978,95%*CI* 为 0.956 ~ 1.000。见表 3。H-FABP 和 MPO 单独与联合检测诊断冠心病的 ROC 曲线见图 1。

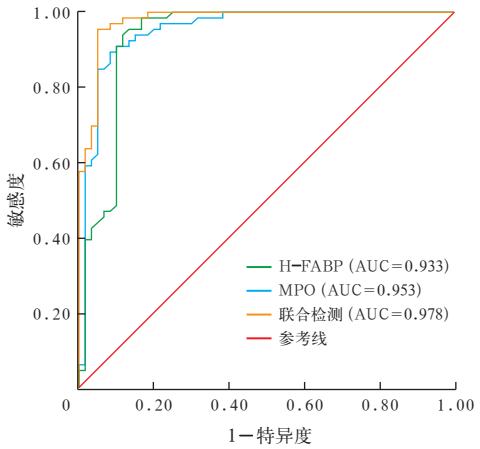
表 3　血清 H-FABP 和 MPO 对冠心病的诊断价值

指标	AUC	95%*CI*	敏感度(%)	特异度(%)
H-FABP	0.933	0.882 ~ 0.983	81.8	83.3
MPO	0.953	0.914 ~ 0.992	78.9	85.0
联合检测	0.978	0.956 ~ 1.000	90.5	95.0

注:H-FABP 为心型脂肪酸结合蛋白,MPO 为髓过氧化物酶,AUC 为受试者工作特征曲线下面积,95%*CI* 为 95% 可信区间

3　讨论

冠心病的发病机制是由于脂质分子在血管内壁沉积造成冠脉硬化,导致心肌功能受损而引发心肌缺血[11-12]。目前在冠心病的临床诊断中,除了借助



注：H-FABP 为心型脂肪酸结合蛋白，MPO 为髓过氧化物酶，ROC 为受试者工作特征曲线，AUC 为受试者工作特征曲线下面积

图 3 血清 H-FABP 和 MPO 单独及联合检测诊断冠心病的 ROC 曲线

临床症状、心电图、冠脉造影等检查手段外，心脏生化标志物也具有重要作用，寻找与冠心病发病密切相关的生化标志物对该疾病的早期识别、诊断和治疗有重要意义，也是临床关心的核心问题。

动脉粥样硬化是冠心病的病变基础，低水平的慢性炎症反应是其主要病理发生发展过程，MPO 作为其中最具代表性的炎症标志物，正逐渐受到人们的关注，MPO 是由中性粒细胞、单核细胞和某些组织中巨噬细胞分泌的含血红素辅基的血红素蛋白酶[13]，其在促进炎症发生发展和动脉粥样硬化中发挥重要作用，因此 MPO 被认为是一种新型的炎症标志物，与心血管疾病存在相关性[14-16]。

MPO 是亚铁血红素过氧化物酶超家族成员之一，是由 2 条重链（相对分子质量为 55 000～64 000）和 2 条轻链（相对分子质量为 10 000～15 000）组成的四聚体糖基化蛋白，是一种白细胞衍生性酶，主要存在于中性粒细胞和单核细胞中，也存在于巨噬细胞和小胶质细胞中。多形核嗜中性粒细胞是血液中 MPO 的主要来源。MPO 的三维结构中有一个富含阳离子的区域（P110）[17]，有利于 MPO 与携带阴离子的分子结合，如低密度脂蛋白（low-density lipoprotein，LDL）、载脂蛋白 a-1。MPO 促进炎症发生发展和动脉粥样硬化的机制主要有：① 氧化修饰 LDL：MPO 催化产生的高活性氧化剂如次氯酸（HClO）可氧化 LDL，使其易被巨噬细胞摄取；更多氧化 LDL 被巨噬细胞摄取，促进泡沫细胞形成[18]。② 氧化修饰载脂蛋白 a-1 和高密度脂蛋白（high-density lipoprotein，HDL）：HDL 主要通过促进巨噬细胞内过量的胆固醇转运至血液循环中（即胆固醇的逆向转运）发挥心脏保护作用。此外，HDL 及其亚群具有抗氧化、抗炎、舒张血管、抗血栓活动等作用，可以减缓或阻止动脉粥样硬化的发展[19]。经 MPO 氧化后的 HDL 出现功能障碍，导致胆固醇的逆向转运减少，丧失抗动脉粥样硬化的作用。氧化型 LDL 与天然 HDL 竞争清道夫受体 B1 的配体，进一步干扰胆固醇从外周组织运送到肝脏[20]。氧化型 HDL 诱导血管细胞黏附分子 1 在血管内皮细胞中表达，介导循环单核细胞进入血管壁[21]。③ 消耗一氧化氮（NO）：内皮细胞功能障碍是动脉粥样硬化的早期改变。MPO 的反应底物之一是 NO，其生物效能降低是内皮细胞功能出现障碍的关键因素，MPO 消耗 NO 亦会导致内皮功能出现障碍，且经 MPO 氧化修饰后的 HDL 可进一步抑制 NO 的合成[22]。④ 活化基质金属蛋白酶（matrix metal loproteinases，MMPs）：MMPs 可诱导内皮细胞凋亡，刺激组织因子表达，损伤纤维帽，导致易损斑块的形成。

本研究通过比较冠心病组和健康对照组的血浆 MPO 水平，探讨 MPO 对冠心病的诊断价值，结果显示冠心病患者的 MPO 水平明显高于健康对照组，ROC 曲线分析表明 MPO 的敏感度和特异度分别为 78.9% 和 85.0%。说明 MPO 与冠心病发生有一定关系，能对冠心病的早期诊断起到一定辅助作用。

H-FABP 是相对分子质量为 15 000 的小分子，其血液动力学特征类似于肌红蛋白，即在胸痛发生后 2～3 h H-FABP 水平开始上升，在 12～24 h 恢复至正常，在 4～8 h 达到最高值，早期诊断急性心肌梗死的敏感度和特异度较高[23-27]。血清 H-FABP 水平异常升高会引起氧自由基大量产生，氧自由基抑制冠脉血管内皮细胞的糖代谢和脂质代谢，使血管内皮细胞代谢功能下降，最终导致冠脉病变的发生，并导致冠心病发展及恶化[28]。

本研究通过比较冠心病组和健康对照组的血浆 H-FABP 水平，探讨 H-FABP 对冠心病的诊断价值，结果显示，患者的 H-FABP 水平明显高于健康对照组。ROC 曲线分析表明 H-FABP 的敏感度和特异度分别为 81.8% 和 83.3%，分析其原因可能是由于 H-FABP 参与调节心肌的氧化应激过程。H-FABP 是心肌脂质代谢的重要调节分子，血清 H-FABP 水平升高会引起心肌脂质代谢紊乱，产生大量的氧自由基。氧自由基攻击心肌细胞造成损伤并发生氧化应激反应，导致心肌功能障碍，最终引起冠心病的发生发展[29-31]。本研究表明 H-FABP 的特异性较强，

对冠心病的早期诊断有一定的指导意义。

本研究结果显示，血清 H-FABP 与 MPO 联合检测诊断冠心病的 AUC 为 0.978，敏感度和特异度分别为 90.5% 和 95.0%，明显优于血清 MPO 和 H-FABP 单独检测，说明联合检测血清 H-FABP 和 MPO 可以作为冠心病的辅助诊断方法。

综上所述，血清 H-FABP 和 MPO 水平升高与冠心病发生有关，且二者联合检测在冠心病的临床诊断中具有一定指导意义。

利益冲突　所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

1 CYBULSKA B, KLOSIEWICZ-LATOSZEK L. Landmark studies in coronary heart disease epidemiology. The framingham heart study after 70 years and the seven countries study after 60 years [J]. Kardiol Pol, 2019, 77 (2): 173-180. DOI: 10.5603/KP.a2019.0017.

2 LI H Y, SUN K, ZHAO R P, et al. Inflammatory biomarkers of coronary heart disease [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22: 504-515. DOI: 10.2741/4498.

3 ZHANG R L, MARIE-LUISE B, FU X M, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease [J]. JAMA, 2001, 286 (17): 2136-2142. DOI: 10.1001/jama.286.17.2136.

4 YOUSUF O, MOHANTY B D, MARTIN S S, et al. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease: a resolute belief or an elusive link? [J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62 (5): 397-408. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.05.016.

5 王奕忠，陈永丰，杨宏生. 血清肌钙蛋白 T 和肌红蛋白测定在急性心肌梗塞患者早期诊断中的意义 [J]. 河北医学，2010, 16 (5): 524-525. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2010.05.005.

6 李静红，周亚丹. 心肌酶 CK CK-MB LDH AST 检测在诊断急性心肌梗塞（AMI）的临床意义 [J]. 齐齐哈尔医学院学报，2010, 31 (8): 1248-1249. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2010.08.050.

7 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会，中国循环杂志编辑委员会，等. 急性心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志，2001, 29 (12): 710-725. DOI: 10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.23.211.

8 李爱凤，李卫红，刘海宁，等. 心肌肌钙蛋白 I、肌红蛋白和肌酸激酶同工酶在老年急性心肌梗死中的检测及意义 [J]. 中国医师进修杂志，2011, 34 (24): 7-9. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4904.2011.24.003.

9 KARATAS M, ÖZIS T N, BÜYÜKSEKERCI M, et al. Thiol-disulfide homeostasis and ischemia-modified albumin levels as indicators of oxidative stress in welders' lung disease [J]. Hum Exp Toxicol, 2019, 38 (11): 1227-1234. DOI: 10.1177/0960327119871093.

10 MENON B, RAMALINGAM K, KRISHNA V. Study of ischemia modified albumin as a biomarker in acute ischaemic stroke [J]. Ann Neurosci, 2018, 25 (4): 187-190. DOI: 10.1159/000488188.

11 KING S A. Opioids and coronary heart disease [J]. Pain Med, 2016, 17 (3): 443. DOI: 10.1093/pm/pnv027.

12 WIRTZ P H, VON KANEL R. Psychological stress, inflammation, and coronary heart disease [J]. Curr Cardiol Rep, 2017, 19 (11): 111. DOI: 10.1007/s11886-017-0919-x.

13 SHISHEHBOR M H, AVILES R J, BRENNAN M L, et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy [J]. JAMA, 2003, 289 (13): 1675-1680. DOI: 10.1001/jama.289.13.1675.

14 胡大一，杨铁生，刘梅颜，等. 心脏分子标志物临床应用 [M]. 北京：人民军医出版社，2009: 143-149.

15 PODREZ E A, ABU-SOUD H M, HAZEN S L. Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis [J]. Free Radic Biol Med, 2000, 28 (12): 1717-1725. DOI: 10.1016/s0891-5849(00)00229-x.

16 CARR A C, MYZAK M C, STOCKER R, et al. Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis [J]. FEBS Lett, 2000, 487 (2): 176-180. DOI: 10.1016/s0014-5793(00)02227-4.

17 ABOREHAB N M, EL BISHBISHY M H, REFAIY A, et al. A putative Chondroprotective role for IL-1β and MPO in herbal treatment of experimental osteoarthritis [J]. BMC Complement Altern Med, 2017, 17 (1): 495. DOI: 10.1186/s12906-017-2002-y.

18 SEARLE J, SHIH J, MULLER R, et al. The role of myeloperoxidase (MPO) for prognostic evaluation in sensitive cardiac troponin I negative chest pain patients in the emergency department [J]. Eur Heart J Acute Cardiovasc Care, 2013, 2 (3): 203-210. DOI: 10.1177/2048872613484688.

19 RYE K A, BARTER P J. Cardioprotective functions of HDLs [J]. J Lipid Res, 2014, 55 (2): 168-179. DOI: 10.1194/jlr.R039297.

20 NICHOLLS S J, HAZEN S L. Myeloperoxidase, modified lipoproteins, and atherogenesis [J]. J Lipid Res, 2009, 50 Suppl (Suppl): S346-351. DOI: 10.1194/jlr.R800086-JLR200.

21 PRAVALIKA K, SARMAH D, KAUR H, et al. Myeloperoxidase and neurological disorder: a crosstalk [J]. ACS Chem Neurosci, 2018, 9 (3): 421-430. DOI: 10.1021/acschemneuro.7b00462.

22 FONG S W, FEW L L, SEE TOO W C, et al. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PlGF in patients with coronary artery disease [J]. BMC Res Notes, 2015, 8: 679. DOI: 10.1186/s13104-015-1677-8.

23 GHANI F, WU A H, GRAFF L, et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 2000, 46 (5): 718-719. DOI: 10.1093/clinchem/46.5.718.

24 WU A H. Analytical and clinical evaluation of new diagnostic tests for myocardial damage [J]. Clin Chim Acta, 1998, 272 (1): 11-21. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00248-9.

25 GLATZ J F, VAN DER VUSSE G J, SIMOONS M L, et al. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction [J]. Clin Chim Acta, 1998, 272 (1): 87-92. DOI: 10.1016/s0009-8981(97)00255-6.

26 ROBERS M, VAN DER HULST F F, FISCHER M A, et al. Development of a rapid microparticle-enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acid-binding protein, an early marker of acute myocardial infarction [J]. Clin Chem, 1998, 44 (7): 1564-1567. DOI: 10.1016/S0009-9120(98)00029-0

27 WATANABE T, OHKUBO Y, MATSUOKA H, et al. Development of a simple whole blood panel test for detection of human heart-type fatty acid-binding protein [J]. Clin Biochem, 2001, 34 (4): 257-263. DOI: 10.1016/s0009-9120(01)00200-4.

28 YE X D, HE Y, WANG S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39 (7): 1155-1163. DOI: 10.1038/aps.2018.37.

29 ABASS M A, ARAFA M H, EL-SHAL A S, et al. Asymmetric dimethylarginine and heart-type fatty acid-binding protein 3 are risk markers of cardiotoxicity in carbon monoxide poisoning cases in Zagazig University hospitals [J]. Hum Exp Toxicol, 2017, 36 (3): 247-255. DOI: 10.1177/0960327116646621.

30 CHERAGHI M, AHMADVAND H, MALEKI A, et al. Oxidative stress status and liver markers in coronary heart disease [J]. Rep Biochem Mol Biol, 2019, 8 (1): 49-55.

31 丁瑞，程青虹，田培刚，等. 心型脂肪酸结合蛋白联合心脏超声对脓毒症心功能不全的诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学，2020, 32 (4): 478-482. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20191111-00064.

（收稿日期：2021-12-02）
（本文编辑：邰文）